

(110) Number of the publication		
(130) Kinds of the document	C1	
(140) Dates of the publication	1997.02.20	
(190) Countries of the publication		R
(210) Registration numbers of the application		95
(220) Dates of application	1995.07.20	
(460) Dates of the publication of the formula of the invention		19
(516) Numbers of edition МПК	6	
(511) Basic indexes МПК	A61K38/21	
(511) Basic indexes МПК	A61K39/395	
The name	MEDICINAL PREPARATION HAVING ANTIVIRUS EFFECT	
(711) Names of the applicant	Rubal'skij Oleg Vasil'evich	
(711) Names of the applicant	Afanas'ev Stanislav Stepanovich	
(711) Names of the applicant	Denisov Lev Aleksandrovich	
(711) Names of the applicant	Sorokin Sergej Viktorovich	
(711) Names of the applicant	Avakov Anatolij Ehduardovich	
(711) Names of the applicant	Dzhumagaziev Anvar Abdrashitovich	
(711) Names of the applicant	Zul'karneev Rinat Shamil'evich	
(711) Names of the applicant	Khas'janov Ehl'dar Abdrakhmanovich	
(711) Names of the applicant	Zul'karneev Rinat Shamil'evich	
(711) Names of the applicant	Ermolaev Dmitrij Olegovich	
(721) Names of the inventor	Rubal'skij Oleg Vasil'evich	
(721) Names of the inventor	Afanas'ev Stanislav Stepanovich	
(721) Names of the inventor	Denisov Lev Aleksandrovich	
(721) Names of the inventor	Sorokin Sergej Viktorovich	
(721) Names of the inventor	Avakov Anatolij Ehduardovich	
(721) Names of the inventor	Dzhumagaziev Anvar Abdrashitovich	
(721) Names of the inventor	Zul'karneev Rinat Shamil'evich	
(721) Names of the inventor	Khas'janov Ehl'dar Abdrakhmanovich	
(721) Names of the inventor	Zul'karneev Rinat Shamil'evich	
(721) Names of the inventor	Ermolaev Dmitrij Olegovich	
(731) Names патентообладателя		Ru
(731) Names патентообладателя		Af
(731) Names патентообладателя		De
(731) Names патентообладателя		So
(731) Names патентообладателя		Av
(731) Names патентообладателя		Dz
(731) Names патентообладателя		Zu
(731) Names патентообладателя		Kh
(731) Names патентообладателя		Zu
(731) Names патентообладателя		Er

# №2073522. Abstract

FIELD: medicine. SUBSTANCE: proposed preparation contains human interferone and human immunoglobulins, their ratio being 1:600-300000. Human

immunoglobulins are used as synergist. Recombinant human  $\alpha$ ,  $\beta$  or g-interferone is preferably used. Human immunoglobulins of 1GA, 1GM and 1GG types are used. Said preparation may contain pharmaceutical acceptable desired additives. EFFECT: improved quality. 4 cl, 4 tbl or g-interferone is preferably used. Human immunoglobulins of 1GA, 1GM and 1GG types are used. Said preparation may contain pharmaceutical acceptable desired additives. EFFECT: improved quality. 4 cl, 4 tbl



(19) RU (11) 2073522 (13) C1

(51) 6 A 61 K 38/21, 39/395

Комитет Российской Федерации  
по патентам и товарным знакам

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Российской Федерации

1

(21) 95112690/14 (22) 20.07.95  
(46) 20.02.97 Бюл. № 5  
(76) Рубальский Олег Васильевич, Афанасьев Станислав Степанович, Денисов Лев Александрович, Сорокин Сергей Викторович, Аваков Анатолий Эдуардович, Джумагазиев Анвар Абдрашитович, Зулькарнеев Ринат Шамильевич, Хасьянов Эльдар Абдрахманович, Зулькарнеев Ринат Шамильевич, Ермолаев Дмитрий Олегович  
(56) 1. Заявка РСТ 91/04047, кл. А 61 К 37/66, 1991. 2. Патент США N 4957733, кл. А 61 К 37/66, 1990. 3. Авторское свидетельство СССР N 836831, кл. А 61 К 35/14, 1982.

2

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

(57) Использование: в медицине для профилактики и лечения вирусных заболеваний. Сущность изобретения: препарат содержит человеческий интерферон и синергист - иммуноглобулины человека. Массовое соотношение человеческого интерферона:синергист равно 1:600-300 000. Человеческий интерферон - предпочтительно рекомбинантный  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -интерферон человека. Предпочтительно содержание смеси иммуноглобулинов человека IGA, IGM и IGG. Препарат может содержать фармацевтически приемлемые целевые добавки. 3 з.п.ф-лы. 4 табл.

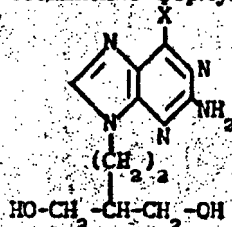
RU 2073522 C1

RU 2073522 C1

Изобретение относится к медицине, конкретно к лекарственному противовирусному препарату, содержащему человеческий интерферон и синергист.

Известен противовирусный препарат, содержащий  $\beta$ -интерферон и синергист-галогенированный пиримидин [1].

Ближайшим аналогом изобретения является противовирусный препарат, содержащий любой тип интерферона, в том числе человеческий рекомбинантный интерферон и синергист - соединение формулы



где X - кислород, C1-6-алкокси, NH<sub>2</sub> или H, или его фармацевтически приемлемая соль, ацилпроизводное и/или сложный эфир [2].

Известный препарат может содержать фармацевтически приемлемые наполнители и представлять собой таблетки, капсулы, сироп и др. лекарственные формы. Препарат растворим в воде при pH около 7,4 и включает 50-500.000 ед. интерферона на 1 мг синергиста.

Недостатком известных препаратов является использование в качестве синергиста химического соединения, обладающего определенной токсичностью и обуславливающего нежелательное побочное действие известных композиций.

Кроме того, известные препараты обладают длительным латентным периодом действия, что создает опасность инфицирования организма до развития пика защитного эффекта интерферона.

И, наконец, препараты на основе интерферона не действуют на внеклеточные формы микроорганизмов, не подавляют бактериальную компоненту инфекции.

Целью изобретения является создание нового высокоэффективного, нетоксичного, не обладающего побочными эффектами лекарственного препарата, действующего как на внутри-, так и на внеклеточные формы микроорганизмов и подавляющего как вирусную, так и бактериальную компоненты инфекции практически без латентного периода действия.

Это достигается тем, что препарат, включающий человеческий интерферон и синергист, в качестве синергиста содержит иммуноглобулины человека, при массовом

соотношении человеческий интерферон : иммуноглобулины человека, равном 1:600-300 000.

Предпочтительно в качестве иммуноглобулинов человека препарат содержит смесь IGA, IGM и IGG.

В настоящее время иммуноглобулины человека (антитела) широко применяются в медицинской практике для борьбы с бактериальными и вирусными инфекциями, нейтрализуя экзотоксины и внеклеточные вирусы и способствуя очищению организма. Смесь иммуноглобулинов может быть получена из нормальной или иммунной сыворотки и плазмы крови человека.

В качестве синергиста в заявляемом препарате могут быть использованы уже известные иммуноглобулиновые препараты, в частности, препарат КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат), содержащий смесь иммуноглобулинов человека IGA, IGM, IGG, полученную обработкой экстракта осадка Б (III фракции) плазмы или сыворотки крови человека [3]. Этот препарат представляет собой лиофилизат, содержащий указанную смесь иммуноглобулинов и глюкозу в качестве стабилизатора. Препарат КИП предназначен для лечения острых кишечных инфекций и дисбактериозов.

В качестве человеческого интерферона препарат содержит любой тип интерферона ( $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\gamma$ ). Предпочтительно человеческий интерферон получают синтетическим путем, а именно методом генной инженерии.

Согласно изобретению сочетание человеческого интерферона с иммуноглобулинами человека обуславливает проявление заявляемым препаратом сверхсуммарного (синергического) противовирусного действия при резком сокращении времени его достижения.

Препарат может содержать фармацевтически приемлемые целевые добавки и применяться в виде порошка, таблеток, мази и свечей.

Препарат обладает высокоскоростным противовирусным действием, является полностью безопасным и не обнаруживает побочных эффектов, действуя как на внутри-, так и на внеклеточные формы микроорганизмов и подавляя как вирусную, так и бактериальную компоненты инфекции практически без латентного периода действия, и находит применение для профилактики и лечения широкого спектра вирусных заболеваний.

Заявляемый препарат представляет собой смесь человеческого интерферона и иммуноглобулинов человека и может быть получен

простым перемешиванием исходных компонентов. Он представляет собой аморфный продукт с голубоватым оттенком, без запаха и вкуса, хорошо растворимый в воде и 20-30%-ном растворе диметилсульфоксида. Препарат применяется в виде порошка, таблеток, мази и свечей.

Пример 1. Препарат в форме порошка включает человеческий интерферон и иммуноглобулины человека в массовом соотношении 1:600-300 000.

Пример 2. Заявляемый препарат в форме таблеток включает ингредиенты в соотношении, представленном в табл.1.

Пример 3. Заявляемый препарат в форме мази включает ингредиенты в соотношении, представленном в табл.2.

Пример 4. Заявляемый препарат в форме свечей включает ингредиенты в соотношении, представленном в табл.3.

Биологические испытания были проведены с использованием препаратов человеческого рекомбинантного  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферона и препарата КИП в качестве составляющих компонентов заявляемого лекарственного препарата.

Массовое соотношение исходных препаратов при испытаниях варьировалось в диапазоне препарат интерферона: препарат иммуноглобулинов, равном 1:10 - 1000, что в пересчете на соответствующие субстанции составляет 1:600-300 000. Такой пересчет соотношений произведен с учетом того, что в 3 мг лиофилизированных исходных препаратов интерферона содержится 10-50 мкг чистого белка.

Соотношение активных компонентов в заявляемом препарате установлено с учетом достигаемой им максимальной противовирусной активности и экономической целесообразности.

Исследования противовирусной активности заявляемого препарата проводили на культурах клеток СПЭВ и Wish против 100 ТЦД (50%-ная тканевая цитопатическая доза) вируса везикулярного стоматита, ЕМС - вируса, вируса гриппа и вируса Сендай. Во всех экспериментах были получены аналогичные результаты, подтверждающие наличие сверхсуммарного (синергического) противовирусного эффекта и резкое сокращение времени его достижения.

Оценка противовирусного действия заявляемого препарата и его ингредиентов проводилась в соответствии с ВФС 42-227 ВС-89, по величине титра противовирусной активности. За титр противовирусной активности принимали величину, обратную разведению испытуемого препарата, при котором

клеточная культура в 50%-ах лунок планшета оказывалась визуально полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Примеры биологических испытаний представлены ниже. Соотношения активных компонентов в испытуемых вариантах заявляемого препарата в табл. 4.

Пример 5. 3 мг лиофилизированного препарата  $\alpha$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и вносили в лунки плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Инкубацию проводили при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 18 ч. После этого в каждую лунку с испытуемыми материалами вносили дозу вируса везикулярного стоматита, соответствующую 100 ТЦД 50 в 0,1 мл, где ТЦД 50 - 50%-вая тканевая цитопатическая доза. После внесения индикаторного вируса культуру клеток инкубировали в течение 2 сут при 37°C в атмосфере с 5% углекислого газа. Учет определения активности интерферона в препарате осуществляли, когда доза внесенного вируса соответствовала 100 ТЦД 50. За титр интерферона принимали величину, обратную разведению препарата, при котором клеточная культура в 50% лунок визуально оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Титр противовирусной активности  $\alpha$ -интерферона составил 1:64000. В титре 1:128 000 наблюдалось цитопатическое действие вируса.

Пример 6. 3 мг лиофилизированного препарата  $\beta$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и вносили в лунки плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Инкубацию проводили при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 18 ч. После этого в каждую лунку с испытуемыми материалами вносили дозу вируса везикулярного стоматита, соответствующую 100 ТЦД 50 в 0,1 мл, где ТЦД 50 - 50%-ная тканевая цитопатическая доза. После внесения индикаторного вируса культуру клеток инкубировали в течение 2 сут при 37°C в атмосфере с 5%-ми углекислого газа. Учет определения активности интерферона в препарате осуществляли, когда доза внесенного вируса соответствовала 100 ТЦД 50. За титр интерферона принимали величину, обратную разведению препарата,

при котором клеточная культура в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Титр противовирусной активности  $\beta$ -интерферона составил 1:64 000. В титре 1:128 000 наблюдалось цитопатическое действие вируса.

Пример 7. 4 мг лиофилизированного препарата  $\gamma$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^5$  МЕ растворяли в 1 мл среды 109 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и вносили в лунки плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Инкубацию проводили при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 18 ч. После этого в каждую лунку с испытуемыми материалами вносили дозу вируса везикулярного стоматита, соответствующую 100 ТЦД<sub>50</sub> в 0,1 мл, где ТЦД<sub>50</sub> - 50%-ная тканевая цитопатическая доза. После внесения индикаторного вируса культуру клеток инкубировали в течение 2 сут при 37°C в атмосфере с 5% углекислого газа. Учет определения активности интерферона в препарате осуществляли, когда доза внесенного вируса соответствовала 100 ТЦД<sub>50</sub>. За титр интерферона принимали величину, обратную разведению препарата, при котором клеточная культура в 50%-ах лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Титр противовирусной активности  $\gamma$ -интерферона составил 1:32 000. В титре 1:64 000 наблюдалось цитопатическое действие вируса.

Пример 8. 300 мг лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, раститровывали и вносили в лунки плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Инкубацию проводили при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 18 ч. После этого в каждую лунку с испытуемыми материалами вносили дозу вируса везикулярного стоматита, соответствующую 100 ТЦД<sub>50</sub> в 0,1 мл, где ТЦД<sub>50</sub> - 50%-ная тканевая цитопатическая доза. После внесения индикаторного вируса культуру клеток инкубировали в течение 2 сут при 37°C в атмосфере с 5% углекислого газа. Учет определения активности иммуноглобулинов осуществляли, когда доза внесенного вируса соответствовала 100 ТЦД<sub>50</sub>. За титр иммуноглобулинов принимали величину, обратную разведению препарата, при котором клеточная культура в 50%-ах лунок оказывалась полностью

защищенной от цитопатического действия вируса.

Титр противовирусной активности иммуноглобулинов составил 1:16. В титре 1:32 наблюдалось цитопатическое действие вируса.

Пример 9. Испытание проводили аналогично примеру 8 за тем исключением, что использовали 3 г лиофилизированного препарата иммуноглобулинов. При этом титр противовирусной активности иммуноглобулинов составил 1:160. В титре 1:320 наблюдалось цитопатическое действие вируса.

Пример 10. 3 мг лиофилизированного препарата  $\alpha$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ 300 мг лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и в титре 1:128 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 5.

В титре 1:128 000 культура клеток в 50%-ах лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 11. 3 мг лиофилизированного препарата  $\beta$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ и 300 мг лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и в титре 1:128 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 6.

В титре 1:128 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 12. 3 мг лиофилизированного препарата  $\gamma$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^5$  МЕ 300 мг лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и в титре 1:64 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 7.

В титре 1:64 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 13. 3 мг лиофилизированного препарата  $\alpha$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ и 30 мг лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 1

мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и в титре 1:128 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 5. В титре 1:128 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 14. 3 мг лиофилизированного препарата  $\beta$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ и 30 мг лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и в титре 1:128 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 6.

В титре 1:128 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 15. 3 мг лиофилизированного препарата  $\gamma$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^5$  МЕ и 30 мг лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 1 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 1000 раз, раститровывали и в титре 1:64 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 7.

В титре 1:64 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 16. 3 мг лиофилизированного препарата  $\alpha$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ и 3 г лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 10 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 100 раз, раститровывали и в титре 1:128 000 по интерферону вносили в лунку плоскодон-

ного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 5.

В титре 1:128 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 17. 3 мг лиофилизированного препарата  $\beta$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^6$  МЕ и 3 г лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 10 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 100 раз, раститровывали и в титре 1:128 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 6.

В титре 1:128 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 18. 3 мг лиофилизированного препарата  $\gamma$ -интерферона с активностью  $1 \times 10^5$  МЕ и 3 г лиофилизированного препарата иммуноглобулинов растворяли в 10 мл среды 199 с 2% сыворотки плодов коров и антибиотиками, затем разводили в 100 раз, раститровывали и в титре 1:64 000 по интерферону вносили в лунку плоскодонного 96-луночного планшета с монослойной культурой клеток Wish. Далее испытания проводили аналогично примеру 7.

В титре 1:64 000 культура клеток в 50% лунок оказывалась полностью защищенной от цитопатического действия вируса.

Пример 19. Выраженный противовирусный эффект  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферона в культуре клеток Wish после их преинкубации при 37°C в течение 40 мин с-вирусом язвенного стоматита развивается только через 18 ч, в то время как при использовании заявляемого препарата противовирусный эффект достигается уже через 40 мин.

Таким образом, в заявляемом препарате массовое соотношение интерферон : иммуноглобулины составляет 1:600-300000.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат противовирусного действия, включающий человеческий интерферон и синергист, отличающийся тем, что в качестве синергиста он содержит иммуноглобулины человека при массовом соотношении человеческий интерферон:синергист 1:600 - 300000.

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве человеческого интерферона

он содержит рекомбинантный альфа-, или бета-, или гамма-интерферон человека.

3. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве иммуноглобулинов человека он содержит смесь IGA, IGM и IGG.

4. Препарат по пп.1 - 3, отличающийся тем, что он дополнительно содержит фармацевтически приемлемые целевые добавки.

Таблица N 1

Компоненты	Количество, в мас. %
человеческий интерферон + иммуноглобулины человека в массовом соотношении 1:600 - 300 000	58,0 - 63,0
сахарный гранулят ГОСТ 22 -78	30,0 - 35,0
фитин ГФ X ст. 532	5,0
кальция стеарат ТУ 6-09-42-23-76	1,0
тальк ГФ X ст. 654	1,0

Таблица N 2

Компоненты	Количество, в мас. %
человеческий интерферон + иммуноглобулины человека в массовом соотношении 1:600 - 300 000	4,0
ланолин ГФ X ст.373, изм. 1	82,0
вазелин	14,0

Таблица N 3

Компоненты	Количество, в мас. %
человеческий интерферон + иммуноглобулины человека в массовом соотношении 1: 600 - 300 000	10,0 - 15,0
кондитерский жир ОСТ 18-197-84	75,0 - 80,0
парафин ГОСТ 3885 - 81	10,0

Таблица N 4

Соотношение активных компонентов в испытуемых вариантах заявляемого препарата

N примера	Массовое соотношение исходных препаратов, содержащих субстанции *	Массовое соотношение субстанций
10	3 : 300	0,01-0,05:300 1:6000-30000
11	3 : 300	0,01-0,05:300 1:6000-30000
12	3 : 300	0,01-0,05:300 1:6000-30000
13	3 : 30	0,01-0,05:30 1:600-3000
14	3 : 30	0,01-0,05:30 1:600-3000
15	3 : 30	0,01-0,05:30 1:600-3000
16	3 : 3000	0,01-0,05:3000 1:60000-300000
17	3 : 3000	0,01-0,05:3000 1:60000-300000
18	3 : 3000	0,01-0,05:3000 1:60000-300000

\*- 3 мг лиофилизированного препарата  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ - интерферона содержат 0,01-0,05 мг субстанции.

Заказ *7h*

Подписное

ВНИИПИ, Рег. ЛР № 040720

113834, ГСП, Москва, Раушская наб., 4/5

121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.

Производственное предприятие «Патент»